

Année 1931

THESE

N° 58

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Paul-André MARONNE

Ancien Externe des Hôpitaux

Né le 25 Février 1905, à Massiac (Cantal)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU MÉTABOLISME NORMAL
ET PATHOLOGIQUE DES GRAISSES**

(Rôle de l'état de saturation des acides gras)

Président : M. LOEPER, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNE

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

—
1931

Année 1931
—

THESE

N° —
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Paul-André MARONNE

Ancien Externe des Hôpitaux

Né le 25 Février 1905, à Massiac (Cantal)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU MÉTABOLISME NORMAL
ET PATHOLOGIQUE DES GRAISSES**

(Rôle de l'état de saturation des acides gras)

Président : M. LOEPER, Professeur

LIBRAIRIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1931

LE DOYEN..... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNEO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON
	ACHARD
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	II. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	TEISSIER
	DELbet
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	LEJARS
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
	COUVLLAIRE
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
BIET	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BROCC	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES ...	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEBOUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) ..	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE à titre permanent

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique obstétricale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
LÉRI	Clinique médicale.
METZGER	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme ses propres et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE HENRI MARONNE

Officier d'Académie

Mon premier et meilleur éducateur

A MA MÈRE

La meilleure des Mères

A MA TANTE, Mademoiselle ELISE MARONNE

*Pour l'amour qu'elle nous a témoigné
et les bontés qu'elle nous a prodiguées*

A MON FRÈRE, RENÉ MARONNE

Etudiant en Pharmacie

Mon meilleur ami

AUX MIENS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEFER

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse*

A MES MAITRES DE STAGE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

Médecin à l'Hôpital de la Charité

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET

Chirurgien de l'Hôpital Cochin

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

Médecin de l'Hôtel-Dieu

MONSIEUR LE PROFESSEUR DESCOMPS

Chirurgien à l'Hôpital de la Charité

MONSIEUR LE DOCTEUR AVIRAGUET

Médecin aux Enfants-Malades

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS

Chirurgien à l'Hôpital Saint-Antoine

A la mémoire vénérée de mon Maître

MONSIEUR LE DOCTEUR AUCLAIR

Médecin à l'Hôpital du Bastion 29

MONSIEUR LE DOCTEUR PRUVOST

Médecin à l'Hôpital de la Charité

MONSIEUR LE DOCTEUR RAVAUT

Médecin à l'Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL FERRAND

Assistant de Dermatologie à l'Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

Accoucheur à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière

INTRODUCTION

Malgré le nombre considérable de travaux, en France et à l'Etranger, qui s'occupent du problème important du métabolisme des lipides au point de vue biochimique, physiologique et thérapeutique, il ne nous a pas semblé inutile d'en faire une mise au point en insistant tout particulièrement sur les points qui ont un intérêt immédiat pour le médecin. Nous ne voulons, bien entendu, dire par là que les parties de la question que nous laisserons de côté n'ont aucun intérêt, mais celui-ci est encore lointain ou tout au moins nous semble tel. Bien des travaux, contenant les germes d'une découverte considérable à venir, ne nous apparaissent pour le moment que comme un chaînon infime de cette vaste unité que doit être le métabolisme normal et pathologique des graisses destinée à apporter des éclaircissements sur maints points de la médecine.

Les premières recherches biologiques sur les matières grasses ont été effectuées par l'Ecole française. On ne saurait faire un travail sur ce sujet sans mentionner les noms de Chevreul, de Claude Bernard, d'André Mayer, de Terroine, de G.-H. Roger pour ne citer qu'une partie de ceux qui ont laissé une œuvre définitive. Grâce à leurs travaux, à ceux de

leurs élèves, nous pouvons nous faire actuellement une idée des échanges de matière grasse dans l'organisme vivant normal et malade, du rôle de ces corps dans l'économie et des profits que peut ou que pourra en tirer la thérapeutique.

Avant d'aborder le sujet même de notre thèse il est nécessaire de donner quelques éclaircissements sur ce que nous voulons traiter. Le métabolisme d'une substance ou d'un groupe de substances, tout au moins tel que nous l'entendons, est la destinée de celles-ci depuis le moment où elles entrent dans l'organisme jusqu'au moment où elles se trouvent éliminées. A la question du métabolisme proprement dit se rattachent un certain nombre de points, comme le rôle de ces substances dans l'économie, comme la régulation du métabolisme, etc. Si nous ajoutons qu'au point de vue médical il ne suffit pas de se contenter de la connaissance de tous ces problèmes à l'état normal, mais qu'il est nécessaire de les étudier au cours des divers états pathologiques, nous nous persuadons facilement que le sujet est beaucoup trop vaste. Nous nous limiterons donc partout aux points particuliers qui nous semblent être susceptibles d'applications médicales pratiques, soit pour la clinique, soit pour la thérapeutique.

Si d'un côté nous sommes obligés de nous limiter, d'un autre côté il nous a été impossible de ne pas déborder légèrement le cadre que nous avons tracé. Le métabolisme des graisses proprement dites est inséparablement uni à celui des lipoïdes. On ne peut

actuellement parler des graisses, au point de vue biologique, sans mentionner les lipoides. En réalité, nous ne voulons pas parler ici du métabolisme des lipoides ; nous n'y toucherons qu'autant que celui-ci intéresse le métabolisme des hydrocarbonés et des protéines en rapport avec celui des graisses. Ces trois groupes chimiques essentiels de la matière vivante, peuvent, comme on le sait, se confondre dans l'organisme, prendre naissance les uns au dépens des autres. La délimitation, néanmoins est assez nette pour qu'on puisse envisager le métabolisme de chacun séparément.

Après avoir ainsi délimité notre sujet, voilà l'ordre dans lequel nous l'exposerons :

- 1° Notions préliminaires de chimie.
- 2° Sources de graisse pour l'organisme animal.
- 3° Digestion et assimilation.
- 4° Graisse circulante.
- 5° Graisse de réserve.
- 6° Graisse protoplasmique.
- 7° Dégradation et élimination des graisses.
- 8° Cycle des graisses, sa régulation et ses troubles.
- 9° Rôle des graisses dans l'organisme et leurs applications thérapeutiques possibles.

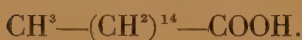
Qu'il nous soit permis d'espérer que notre modeste contribution n'aura pas été inutile en faisant une sorte de synthèse des travaux épars et en indiquant le profit que pourrait en tirer la médecine.

I. — *Notions préliminaires de chimie*

Les corps gras de l'organisme des Mammifères sont en principe des éthers glycériques des acides de la série grasse ayant un nombre pair d'atomes de carbone. Dans ce que nous allons appeler matières grasses pendant tout le long de cet exposé, il y aura lieu de distinguer au point de vue chimique les acides gras, les graisses neutres et les savons.

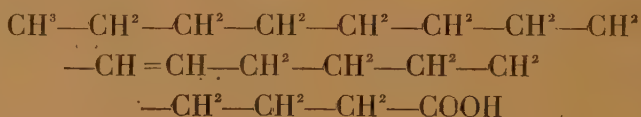
Les acides gras les plus répandus dans la graisse animale sont les trois suivants :

Acide palmitique, $C^{16}H^{32}O^2$, dont la formule développée est la suivante :



Acide stéarique, $C^{18}H^{36}O^2$ ou $CH^3-(CH^2)^{16}-COOH$.

Acide oléique, $C^{18}H^{34}O^2$, ce dernier est un acide non saturé monoéthylénique, comme le montre la formule développée suivante :



Nous reviendrons par la suite sur l'importance physiologique de cette liaison éthylénique qui distingue très nettement les acides gras non saturés des acides saturés.

Il est admis classiquement que les acides libres

n'existent que dans une proportion infime dans les graisses animales naturelles. Elles existeraient presque en totalité sous la forme de graisses neutres qui, comme nous avons vu, sont des éthers de la glycérine. Comme on le sait, celle-ci est un trialcool, répondant à la formule que voici : $\text{CH}^2\text{OH} \text{ CHOH} \text{ CH}^2\text{OH}$. Or, les corps gras naturels de l'organisme animal sont tous des triglycérides, fixant une fonction acide sur chacune des fonctions-alcools de la glycérine.

Les graisses neutres naturelles répondent à la formule générale suivante :



où les symboles R, R₁, R₂, représentent des restes d'acides gras identiques ou différents les uns des autres.

Ces graisses neutres peuvent être assez facilement hydrolysées en présence de solutions alcalines, opération à laquelle on réserve le nom de saponification. La saponification donne naissance d'une part à de la glycérine mise en liberté, d'autre part à des sels alcalins d'acides gras que l'on appelle des savons. On admet que les savons ne se trouvent dans l'organisme animal vivant que dans des proportions infimes et d'une façon tout à fait exceptionnelle. Nous verrons plus loin la signification physiologique de ces corps.

Si l'on admet que les corps gras naturels ne sont constitués que par une grosse masse de graisses neutres et d'une petite quantité d'acides libres et de savons, il est évident que la totalité de ceux-là doit pouvoir être saponifiée. Or, l'expérience montre qu'il existe dans toute graisse animale, notamment dans la graisse humaine qui nous préoccupe surtout ici, une fraction insaponifiable. Cette fraction insaponifiable est constituée par des corps qui, par leur constitution chimique ne sont pas des matières grasses. Nous ne pouvons donc les exclure de notre travail, d'autant moins que ces corps semblent jouir de propriétés physiologiques extrêmement importantes. La fraction insaponifiable comprend :

a) Des alcools à poids moléculaires élevé, comme les stérols et les glycols. Nous reviendrons sur les stérols à propos de la théorie qui les représente comme l'aboutissant du métabolisme des corps gras.

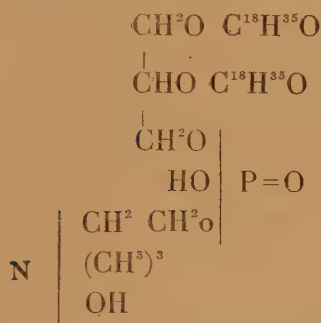
b) Des carbures d'hydrogène, dont nous mentionnons dans la graisse humaine le carotène ($C^{40}H^{56}$), dans l'huile de foie de certains poissons le squalène ($C^{30}H^{50}$).

Ces deux catégories de corps trouvés dans l'insaponifiable des graisses animales présentent un intérêt particulier par le fait qu'ils se trouvent étroitement liés aux vitamines. On sait la parenté qui relie les stérols à la vitamine D et le carotène à la vitamine A. Nous y reviendrons du reste ultérieurement.

Il nous reste encore une catégorie de corps qui

est étroitement unie aux graisses, ce sont les lipoides phosphorés. Nous ne nous étendrons pas longuement sur la chimie de ces corps, nous voulons simplement indiquer la façon dont ils sont liés aux graisses.

La lécithine qui est le mieux connu des phospho-lipides peut être désignée comme le di-stéaryl-glycérophosphate de choline. Sa formule schématique est la suivante :



La lécithine fixe donc dans sa molécule complexe deux restes d'acides gras et une glycérine qui s'unissent à l'acide phosphorique et à la base choline. Nous verrons l'importance de cette constitution chimique dans le métabolisme des graisses. Au cours de ce très bref résumé nous voulions seulement retenir les faits chimiques qui influent sur la destinée physiologique ou pathologique des graisses dans l'organisme. Aussi, au risque d'être incomplet, nous sommes-nous bornés à quelques notions importantes, en nous réservant le droit de revenir sur certains points de constitution chimique dans le cours de notre exposé.

II. Sources de graisse pour l'organisme animal

La totalité des graisses que l'organisme adulte contient, provient de l'alimentation. On sait qu'il y a une nécessité pour l'organisme animal d'absorber dans son alimentation une certaine quantité de graisse. Cette quantité a été évaluée chez l'homme à 50 grammes par jour en moyenne. Tous les aliments sans exception contiennent des matières grasses en quantité plus ou moins importante. Nous citerons les chiffres suivants d'après Gley :

Viande en général : 15 à 25 p. 1.000.

Viande porc : 50 p. 1.000.

Lait de vache : 40 p. 1.000.

Fromage : 250 p. 1.000.

Jaune d'œuf : 300 p. 1.000 et plus.

Légumineuses : 20 p. 1.000.

Amandes, noix, noisettes : 500 à 600 p. 1.000.

Il est facile de voir que la ration quotidienne de 50 gr. est facilement atteinte. D'ailleurs, les matières grasses n'appartiennent pas à la catégorie d'aliments dont on peut constater la carence en clinique. Ceci pour plusieurs raisons : D'abord parce qu'il en existe toujours d'importantes réserves dont l'épuisement nécessite une longue inanition ; ensuite et surtout, car les matières grasses peuvent être

fabriquées dans l'organisme au dépens d'autres substances organiques, les hydrates de carbone et les protéines.

En ce qui concerne les hydrates de carbone, le fait est démontré expérimentalement. On arrive à engraisser les animaux en les nourrissant uniquement par des hydrates de carbone. Au point de vue chimique on s'explique très facilement la transformation en graisses des sucres selon l'équation suivante de Hanriot :



Chez les plantes ces réactions sont extrêmement courantes. Les huiles de graines oléagineuses proviennent des sucres de réserve de la plante ; et pendant la germination les réserves d'huile de la graine se transforment en sucre. On cite encore d'autres moyens de formation des graisses au dépens des hydrocarbonés. La glycérine se forme simplement par dédoublement de la molécule de glucose en passant par l'aldéhyde glycérique. Les acides gras se forment soit par l'aldolisation, c'est-à-dire par la formation à partir du glucose de méthylglyoxal, de l'aldéhyde éthylique, puis de l'alcool. Ce corps, en se polymérisant successivement donne des acides de la série grasse à nombre d'atomes de carbone pair, tout comme les acides que l'on trouve dans les graisses naturelles. Il y a encore une autre réaction connue qui est plus physiologique, c'est celle de

Cannizzaro nécessitant l'intervention d'une diastase hépatique, l'aldéhydomutase de Parnas.

Le fait de la transformation des hydrocarbonés en matières grasses est bien bien établi. En ce qui concerne les protéines, le fait lui-même est certain, mais nous ne savons s'il s'agit d'une transformation directe des acides aminés en acides gras après désamination, ou bien d'un passage par les hydrates de carbone. Cette dernière hypothèse semble plus vraisemblable.

L'organisme animal, notamment celui de l'homme, est donc capable de faire la synthèse des corps gras au dépens d'autres matières organiques. Ce point est extrêmement important à préciser, car cela nous montre que les graisses ne sont pas des parties constitutives obligatoires de notre alimentation et elles peuvent être remplacées par d'autres corps organiques, notamment les hydrates de carbone. Il n'en est pas de même des corps qui sont habituellement unis aux graisses dans l'organisme ; des substances lipoïdiques. En ce qui concerne les phosphatides, il est probable, même à peu près certain, que leur synthèse peut s'effectuer à partir des corps gras, des phosphates et de la choline qui dérive des acides aminés par l'intermédiaire de la colamine. Quant aux stérols, aux carbures d'hydrogène à poids atomique élevé et les vitamines liposolubles, leur synthèse dans l'organisme animal est inconnue et peu probable.

En somme, la totalité des matières grasses pro-

vient de l'alimentation, mais il n'est pas indispensable que celle-ci les contienne à l'état de graisses. Les corps gras proprement dits peuvent être élaborés dans l'organisme en partant des sucres. Il en est de même probablement pour les phosphatides, mais les stérols, les carbures d'hydrogène et les vitamines lipo-solubles ne peuvent sans doute pas être fabriqués dans l'organisme animal, tout au moins en totalité.

III. — *Digestion et assimilation des graisses*

Nous venons de voir que la totalité des graisses de l'organisme provient de l'alimentation. Les graisses absorbées par la voie buccale vont être digérées au niveau du tube digestif et assimilées ensuite dans tout un système tissulaire sur lequel nous reviendrons en détail. D'une façon générale, la digestion des matières grasses se distingue de celle des autres éléments de la digestion par plusieurs points importants. La digestion des hydrates de carbone et des protéines est une dépolymérisation. Au dépens d'une molécule complexe il se forme sous l'action des ferments digestifs des corps relativement simples : des monosaccharides et des acides aminés. Dans la digestion des graisses rien de semblable. Ici le phénomène consiste avant tout en des modifications physiques : division des corps gras en petits fragments formant émulsion dans le milieu aqueux, qu'est le suc intestinal. La digestion a pour but essentiel de rendre les substances alimentaires aptes à traverser la muqueuse intestinale. Or, cette aptitude se pose de façons très différentes, qu'il s'agisse de substances solubles dans l'eau, comme les sucres simples et les acides aminés ou insolubles, comme sont les graisses.

En réalité, nous pensons que l'opposition entre

la digestion des hydrocarbonés et des protéines d'une part et celle des graisses d'autre part, est par trop simpliste. Il y a très probablement un changement de constitution chimique pendant la digestion des graisses, changement sans aucun doute moins important que dans la digestion d'autres substances, mais qui transforme les éthers de la glycérine insolubles dans l'eau en savons susceptibles de donner des solutions vraies ou des solutions colloïdales selon leur poids moléculaire.

La première attaque des graisses par les ferments digestifs se fait au niveau de l'estomac. La lipase gastrique dont l'existence est admise par tous les auteurs, ne constitue cependant qu'un ferment tout à fait accessoire chez l'adulte. Elle peut agir sur les graisses finement émulsionnées, comme par exemple celle du lait ; on peut donc supposer qu'elle joue surtout un rôle dans l'assimilation des graisses chez l'enfant.

La véritable digestion des graisses se fait au niveau du duodénum et du jéjunum. Trois liquides concourent à ce processus, la bile, le suc pancréatique et le suc intestinal. Il est difficile de préciser le rôle de chacun de ces liquides dans le double processus qui consiste en l'émulsion et la saponification des graisses. Cette digestion semble un phénomène extrêmement complexe, dont on ne connaît que quelques termes. Voici les faits :

1° Nous pouvons admettre que les graisses arrivent au niveau de l'intestin absolument intactes (si

nous faisons abstraction de l'action absolument insignifiante de la lipase gastrique).

2° D'autre part nous retrouvons dans les chylifères intestinaux des graisses finement émulsionnées, mais ayant une composition sensiblement identique aux graisses ingérées. Qu'est-ce qui se passe entre ces deux états, nous n'en avons que des notions vagues. Nous admettons avec la majorité des auteurs qu'il y a là deux processus, l'un physique, l'autre chimique. Le processus physique est l'émulsion. Elle est le fait avant tout de la bile. A la suite de l'émulsion, les particules gras se trouvent sinon dissous, tout au moins dispersés dans le milieu alcalin de l'intestin. Cet état de dispersion facilite l'attaque de ferments intestinaux et pancréatiques. Ces derniers sont les agents du processus chimique de la digestion qui est la saponification. Ce processus est lui-même double, pouvant se faire dans les deux sens ; c'est une réaction diastasique réversible. Tous les auteurs sont d'accord pour admettre qu'il y a une saponification des graisses, mais tandis que les uns, avec Pfluger, prétendent que la saponification est partielle, juste pour permettre l'émulsion, les autres attribuent le premier rôle à la saponification qui serait, d'après eux, totale. Pfluger exprime la première opinion en disant que le suc pancréatique agit en solubilisant les graisses dans la bile. Il y a des preuves plus marquées en faveur de la seconde opinion, c'est la présence en quantité importante de glycérine et d'acides gras dans le contenu intestinal

et même dans le sang de la veine porte et dans la lymphe de la citerne de Pecquet.

L'action de la lipase pancréatique et intestinale est réversible et les corps gras peuvent se reformer même à l'intérieur de l'intestin. L'action étherifiante de ce ferment se manifeste surtout dans les cellules de la muqueuse intestinale. A. Nicolas a fait une étude histologique de la digestion des graisses à l'intérieur des cellules intestinales. Il suit de la partie périphérique de la cellule vers les chylifères la destinée de ces corps et il constate que les graisses neutres se reconstruisent vers la base de la cellule au contact des mitochondries auxquelles l'auteur attribue des propriétés diastasiques. La propriété étherifiante des cellules intestinales peut être prouvée par l'expérience. En introduisant dans une anse intestinale isolée des acides gras et de la glycérine, on retrouve les graisses neutres dans les chylifères. L'expérience de Munk est encore plus démonstrative. Chez un sujet présentant une fistule de la citerne de Pecquet, il constate qu'après l'ingestion de palmitate de cétyle, le chyle contient uniquement de l'éther tripalmitique de la glycérine.

Il y a donc pendant la digestion une saponification. Est-ce que le résultat de cette saponification est la production de savons ou seulement d'acides gras ? Nous ne pouvons nous prononcer ; au point de vue chimique il semblerait plutôt que dans un milieu alcalin, comme l'intestin, il devrait se former plutôt des savons ; mais les expériences de Rossi ten-

dent à démontrer que l'introduction de savon dans l'intestin donne lieu à la production d'acides gras probablement sous l'influence de l'anhydride carbonique.

On voit donc que la digestion des graisses est une question qui est encore loin d'être élucidée complètement. Nous pouvons noter qu'en dehors d'une dispersion de la matière grasse, il y a un changement d'état chimique, changement qui est probablement passager. A ce propos se pose une question, qui serait de savoir si toutes les graisses sont assimilables ? Nos connaissances sont encore assez rudimentaires à ce point de vue là. Il est à peu près certain que seuls les éthers de la glycérine sont assimilés. L'expérience de Munk avec le blanc de baleine, palmitate de cétyle, en donne la démonstration. Quant à la composition quantitative de la graisse humaine et sa teneur en différents acides gras, elles dépendent de l'alimentation. Nous reviendrons sur ces variations à propos de la distinction des graisses de réserve et des graisses protoplasmiques.

Les graisses une fois digérées passent pour la plus grande partie dans la circulation lymphatique, pour une partie moins importante dans le système porte. Ce n'est qu'à ce moment-là que commence l'histoire extrêmement complexe de l'assimilation des graisses. En effet, il nous semble que l'assimilation de ces substances se fait par échelon, les corps gras arrivés dans la circulation doivent franchir une

barrière qui est le système réticulo-endothélial. Il semble même qu'on ne doit pas parler de véritable assimilation pour la totalité des matières grasses de l'organisme. Elle n'existe que pour l'élément constant, pour la graisse protoplasmique. Dans les chapitres suivants, nous envisagerons successivement les différentes formes physiologiques de la matière grasse et nous reviendrons sur certains points de l'assimilation.

En ce qui concerne la digestion des substances lipoïdiques, nos connaissances sont assez vagues. Celles qui sont saponifiables comme les phosphatides, sont décomposées au niveau de l'intestin ; celles qui ne sont pas saponifiables, telle la cholestérine, sont absorbées sans modifications. Cependant les éthers de la cholestérine sont certainement saponifiés au cours de la digestion.

IV. — *La graisse circulante de l'organisme*

Nous commençons l'étude des différentes formes physiologiques de la matière grasse par celle de la graisse circulante. En réalité, nous devrions parler des graisses circulantes, car nous verrons qu'il y en a au moins deux sortes. Une partie constante, que nous pouvons appeler lipémie de fond, et une partie variable avec l'état digestif. On admet généralement que le sang contient en moyenne 7 grammes de matières grasses. Dans ces 7 grammes sont compris non seulement les graisses, mais tous les constituants des graisses solubles dans les solvants lipoïdiques. Les plus importants de ces corps sont, bien entendu, des graisses neutres, des phosphatides et des éthers de la cholestérine.

Nous pensons qu'il y a dans le milieu intérieur : sang, lymphe, liquide interstitiel, une certaine quantité relativement fixe de ces corps à laquelle s'ajoute selon les conditions générales et surtout locales de la circulation un contingent variable que le sang est simplement chargé de transporter. Autrement dit, il y a une quantité de matières grasses qui appartient en propre au sang et une autre quantité dont il assure la distribution parmi les différents tissus.

Nous n'insisterons pas sur l'élément constant.

Nous nous bornons à remarquer, avec Machebœuf, qu'un litre de sang contient plusieurs grammes de matières grasses qui ne sont pas solubles dans le milieu aqueux dit sérum ; néanmoins, ce sérum conserve une limpidité parfaite. A quoi cela peut-il tenir ? Machebœuf pense que c'est à cause de la formation d'un complexe lipo-protéique avec les albumines du plasma. D'un autre côté, il est possible que les graisses de constitution du sang y soient contenues sous forme de savons. Nous n'insistons pas sur cette question qui ne peut avoir de solution actuellement.

Il est probable que la lipémie de « transport » se trouve sous un état chimique et physique différent. Nous touchons ici à la question intéressante des sérums lactescents. On sait que dans certains états physiologiques ou pathologiques, le sérum perd sa limpidité, devient trouble. On dit alors que celui-ci est lactescent ou opalescent. Certains auteurs (Mathias-Duval, Hayem, Robin, Lancereaux, Widal et Sicard) admettaient que le sérum est lactescent normalement pendant la digestion. Cette opinion est contestée par Jousset et par Broc-Rousseu, Roussel et Béraut. La lactescence du sérum pendant la digestion serait, pour ces auteurs, tout à fait inconstante et dépendrait avant tout d'une réaction individuelle. La lactescence a été constatée dans divers états pathologiques : alcooliques (Magnus, Huss, etc., etc.), brightiques, dans la pancréatique hémorragique (Binet, Brocq et Ungar), dans les né-

phroses lipoïdiques (Achard, M. Labbé, Bezançon, etc., etc.). Il est à peu près certain que la lactescence du sérum dépend de l'état qualitatif ou quantitatif des matières grasses. En quoi consiste-t-il ? Nous ne saurions le dire en l'état actuel des connaissances. Au point de vue clinique, ce phénomène aurait une certaine valeur dans le diagnostic des néphroses lipoïdiques et des pancréatites hémorragiques.

Au point de vue chimique on attribue peu de valeur au chiffre global de la lipémie pour les diagnostics de laboratoire. Ses modifications sont très difficiles à interpréter dans le diabète. Bufano a montré récemment que dans cette dernière maladie, ce sont avant tout les graisses neutres et la cholestérine libre qui sont augmentées. L'administration d'insuline fait nettement diminuer la lipémie, mais surtout les éthers de la cholestérine. Agirait-elle en saponifiant ces derniers, nous ne pouvons répondre à la question. Les modifications de la lipémie dans les troubles du métabolisme des graisses proprement dits, ne semblent pas donner des renseignements sur la nature et sur la pathogénie de ces syndromes. Les obésités, les stéatoses localisées ne s'accompagnent pas de modifications intéressantes de la lipémie.

La circulation doit être divisée au point de vue de la physiologie des graisses en deux parties : l'une depuis l'intestin jusqu'aux trois organes réticulo-endothéliaux principaux qui sont chargés de la lipo-diérèse ; l'autre comprend tout le reste de la circulation. Dans la première partie de ce système que nous

avons distingué artificiellement, *ad hoc*, dans la circulation, le sang apporte la graisse digérée, grossièrement assimilée, au niveau de l'intestin dans le foie, dans les poumons et dans la rate, et d'une façon générale, dans tout le système réticulo-endothélial pour y être remaniée, mise en réserve et distribuée enfin aux différents tissus au fur et à mesure de leurs besoins. Nous envisagerons cette partie du métabolisme des graisses dans le chapitre suivant.

V. — *Les graisses de réserve*

Nous avons vu que les graisses absorbées par l'intestin sont amenées par les lymphatiques chylifères et par les racines de la veine porte dans la circulation sanguine. Cette circulation les transporte partout dans l'organisme, mais l'expérience montre qu'elles se trouvent fixées exclusivement par un système de tissus, le système réticulo-endothélial au niveau duquel les graisses sont remaniées, emmagasinées et enfin distribuées. Il y a là une analogie évidente avec ce qui se passe pour le métabolisme des hydrates de carbone. Ceux-ci sont amenés par le système porte au foie, qui les met en réserve, sous forme de glycogène, qui sera cédé aux tissus au fur et à mesure de leurs besoins. Mais alors que dans le métabolisme des hydrates de carbone, le foie joue un rôle presque exclusif, les graisses sont fixées par toute une série de tissus et d'organes parmi lesquels le foie, le poumon, la rate et le tissu cellulaire sous-cutané sont les plus importants.

On admet que normalement les graisses constituent 18 o/o du poids du corps humain. Dans cette proportion, les graisses de réserve sont représentées pour la plus grande partie. Un autre intérêt s'attache aux graisses de réserve, c'est leur importance dans

la pathologie. Les syndromes connus sous le nom d'obésité, de stéatose, d'adipose, sont vraisemblablement des modifications qui se portent principalement sur cette catégorie de matières grasses. « Les graisses de réserve sont depuis quelque temps trop méprisées par les physiologistes », dit M. André dans un récent article. En effet, depuis les expériences de Rosenfeld, il y a une trentaine d'années, on est porté à croire que les graisses de réserve sont dénuées de toute spécificité. L'organisme serait en quelque sorte passif vis-à-vis de ces corps et les assimilerait sans distinction. On a montré que la graisse des Polynésiens ressemble au beurre de coco, celle des esquimaux à l'huile de phoque dont ces indigènes se nourrissent. Expérimentalement, des faits analogues ont été trouvés chez le chien inanitié. Il semble cependant, à la suite des travaux récents de M. P. Belin, que cette notion doit être révisée. Cet auteur, à la suite de recherches expérimentales systématiques à l'aide de l'indice d'iode, conclut que l'organisme n'est pas complètement passif lors de la pénétration des graisses étrangères. Le remaniement des graisses étrangères n'est pas connu dans tous ses détails, un seul fait est important à retenir, l'augmentation constante de l'indice d'iode. Comme on le sait, cet indice est proportionnel au nombre de liaisons éthyliques présentes dans un corps gras. L'action de l'organisme sur les graisses d'origine végétale serait donc la transformation d'une partie des acides gras saturés en acides non saturés.

Ceci nous amène à la question très importante du rôle physiologique de la fonction éthylénique des acides gras. Pour cela, il est nécessaire d'abord d'envisager les propriétés physiques et chimiques des acides gras non saturés par rapport aux acides saturés. On sait que la fonction éthylénique abaisse le point de fusion des graisses, par exemple l'acide stéarique fond à $+69^{\circ}$, l'acide oléique à $+15^{\circ}$. Au point de vue chimique, on sait qu'une graisse est d'autant plus oxydable que son indice d'iode est plus élevé. Ces deux points sont importants à retenir quand on envisage le rôle physiologique des acides non saturés. Celui-ci doit être prépondérant dans la thermorégulation chez les Homéothermes, dans la fonction de protection du tissu adipeux sous-cutané et dans la dégradation par oxydation des corps gras. Selon la théorie de Leathes et Raper, les acides non saturés représentent un stade intermédiaire dans la formation des acides saturés. Leur évolution serait arrêtée à une température insuffisante. Au point de vue physiologique, cette théorie se confirme, car les indices d'iode des Poïkilothermes vivant dans un milieu à température basse sont toujours plus forts que ceux des Homéothermes et des animaux vivant à une haute température. (Terroine, Boinnet, Kopp et Véchot.) Ce fait a une grosse importance, car il permet de soupçonner que la formation et l'utilisation des acides à liaisons éthyléniques nécessite une moindre intensité des échanges. Comme disent M. Terroine et ses collaborateurs, « la présence

d'acides gras non saturés constitue un très gros avantage pour des organismes dont le métabolisme est lent, leur utilisation étant beaucoup plus facile et beaucoup plus rapide que celle des acides saturés ». N'y a-t-il pas là une suggestion importante pour la médecine, concernant la pathogénie et peut-être même le traitement des obésités ? Si l'on considère que certaines obésités sont dues à un défaut d'utilisation des graisses (peut-être par abaissement du métabolisme de base), ce défaut d'utilisation ne serait-il pas la conséquence d'une saturation trop avancée des acides gras ?

Les expériences des auteurs français précités tendent à montrer que les acides non saturés sont infiniment plus avantageux pour le développement des organismes que les acides saturés, et ceci proportionnellement au nombre de liaisons éthyléniques qu'ils renferment. L'acide oléique est plus avantageux que l'acide stéarique, et l'acide ricinoléique l'est encore plus que l'acide oléique.

Quant à la fonction protectrice des graisses dans le tissu cellulaire sous-cutané, elle est encore sous la dépendance des liaisons éthyléniques. On sait que les graisses liquides, donc à indice d'iode élevé, sont en grande quantité dans le revêtement cutané des organes exposés au refroidissement.

Le rôle de la non-saturation dans la dégradation des graisses semble jouer un rôle très important pour certains auteurs. Nous y reviendrons à propos de ce phénomène dans un chapitre ultérieur.

Puisque les graisses de réserve présentent une certaine plasticité, selon les besoins de l'organisme, — tout au moins à l'état normal, — nous ne pouvons plus admettre que l'économie animale reste passive vis-à-vis d'elles. Il nous semble indispensable d'admettre qu'à l'état normal les graisses se trouvent remaniées avant d'être mises en réserve. Il reste néanmoins probable que, sous l'influence des troubles de la régulation de leur métabolisme, comme nous le verrons, ce remaniement fasse défaut ou se fasse d'une façon défectueuse.

Le remaniement et la mise en réserve des graisses se fait très probablement par le même système d'organes, chargés, selon l'expression de MM. Roger et Binet, de la lipodiérèse et de la lipopexie. Le rôle du foie à cet égard est connu depuis fort longtemps. « Le foie filtre les graisses à niveau et à débit constant. Pendant leur passage, elles sont promues, pour un temps, au rang de graisses protoplasmiques et subissent un remaniement profond. » (André.) Les recherches récentes de MM. Roger et Binet permettent d'attribuer le même rôle aux poumons ; ces auteurs, puis Mlle Locatelli, ont fait la même constatation pour la rate. Le rôle du tissu cellulaire sous-cutané, à ce point de vue-là, a fait récemment l'objet d'un travail de MM. Perrin et Mathieu. Les tissus qui interviennent dans ces organes appartiennent au système réticulo-endothélial, comme l'ont montré MM. Roger, Binet et Verne. Nous pouvons donc considérer ce système comme une véritable barrière assi-

milative qui s'interpose, d'une part, entre les graisses encore étrangères à l'économie, et, d'autre part, les parenchymes nobles. Qu'il vienne une défaillance de ce système, on verra dans l'organisme l'accumulation de graisses dont la composition chimique et par conséquent les propriétés ne sont pas adaptées aux besoins de celui-ci. A notre avis, les défaillances du système réticulo-endothélial constituent la majeure partie de la pathologie des graisses.

Le mécanisme du remaniement — comme en témoigne la phrase de M. André citée plus haut — semble être pour certains auteurs le passage par l'état de graisse protoplasmique. Cela est possible, mais alors il est nécessaire de lui supposer une extrême complexité. Nous envisagerons cette possibilité dans le chapitre consacré aux graisses protoplasmiques.

VI. — *Les graisses protoplasmiques.*

On sait depuis longtemps que certaines cellules contiennent des corps gras à l'état d'enclaves. Dans certains éléments du tissu conjonctif, dans le tissu nerveux, dans certaines glandes à sécrétions internes, les graisses et les lipoides sont très abondants. Ce qui, par contre, est une notion toute récente, est la présence constante de graisses dans tout organisme animal, dans toute cellule vivante, non plus à l'état d'enclaves, donc à l'état de différencié, mais au sein du protoplasma, indifférencié. Cette notion nous vient des travaux de MM. André Meyer et Schaeffer, de M. Terroine et ses collaborateurs et des recherches de Macheboëuf.

Les premiers auteurs ont trouvé que, si le taux des graisses est très divers dans la même espèce, d'un individu à l'autre, il devient remarquablement constant quand on a soumis les sujets à l'inanition, c'est-à-dire quand on a éliminé les graisses de réserve. A. Meyer, Schaeffer et Terroine ont trouvé en outre que les tissus similaires, dans des espèces différentes,

ont un rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ sensiblement constant,

seul le muscle semblait faire exception à cette règle, acides gras

mais alors on a trouvé que le rapport $\frac{\text{Ph. lipoidique}}{\text{acides gras}}$ était à peu près constant dans le tissu musculaire.

Ces rapports sembleraient indiquer que la totalité des acides gras protoplasmiques se trouverait à l'état de phosphatides et d'éthers de la cholestérine. Quant à la qualité d'acides gras qui se trouvent dans la matière grasse protoplasmique, MM. Terroine et Belin ont montré qu'il y a une certaine constance à ce point de vue-là. Alors que les acides gras des graisses de réserve varient dans de très larges limites avec l'alimentation, ceux de la graisse protoplasmique conservent approximativement le même indice d'iode quelles que soient les graisses alimentaires. Ils ont montré, en outre, que ce sont les acides non saturés qui entrent pour la plus grande part dans la composition des graisses protoplasmiques.

Nous pouvons conclure que, dans tout protoplasma, il y a une certaine quantité de graisse constante quantitativement et qualitativement pour une espèce donnée et surtout pour chaque organe, indépendamment de l'espèce dont il provient. Cette graisse existe vraisemblablement sous forme de phosphatides et d'éthers de la cholestérine, avec une prédominance d'acides gras non saturés. Cette constance pour chaque groupement fonctionnel de tissus fait prévoir que les graisses protoplasmiques ont un rôle important dans les fonctions des organes. Un

seul fait est connu jusqu'ici à ce propos, c'est le rapport entre l'imbibition d'un tissu et sa teneur en cholestérine. Les théories de l'œdème basées sur ce fait peuvent peut-être s'appliquer sur certains œdèmes néphrosiques, où tout indique qu'il y a une surcharge cholestérinique des tissus (hypercholestérinémie, élimination de lipoides biréfringents dans l'urine, etc.).

Une question a beaucoup préoccupé les bio-chimistes, c'est l'état physico-chimique des graisses protoplasmiques. On sait que le protoplasma vivant est une solution colloïdale complexe qui se distingue de tous les colloïdes par sa parfaite homogénéité optique. Le problème est déjà difficile pour les protéines, il est encore plus complexe pour les graisses. « On sait que la lécithine peut donner, avec l'eau, des émulsions assez stables, mais toujours laiteuses. Le cholestérol et surtout ses éthers n'ont aucune tendance à donner avec l'eau des émulsions stables, et c'est avec de grandes difficultés que l'on peut en obtenir des émulsions très diluées, laiteuses et instables. » (Machebœuf.) Comment se fait-il alors que ces corps forment dans le protoplasma — qui est essentiellement un milieu aqueux — des solutions parfaitement homogènes ? La même considération a été faite pour le sérum et le plasma sanguin, qui « sont limpides : ils contiennent cependant, par litre, plusieurs grammes de lécithine et de cholestérol libre ou éthérifié » (Machebœuf).

Une seule explication a été proposée jusqu'ici

pour ces faits tout à fait mystérieux, c'est l'existence d'un complexe lipo-protéique hypothétique et dont l'homogénéité optique est aussi difficile à s'imaginer que celle des matières grasses toutes seules. Il nous semble donc que ce n'est pas une explication. Quoi qu'il en soit, ce fait du camouflage des graisses protoplasmiques et d'une certaine portion de la graisse circulante dont nous avons déjà parlé a une importance pathologique. D'après certains auteurs, la dégénérescence graisseuse des organes, comme le foie, le rein ou de certaines glandes endocrines, n'est autre chose que ce que les bio-chimistes appellent la lipophanérose, c'est-à-dire l'apparition dans le protoplasma des graisses sous leur forme physique banale. Cette altération pathologique, que M. Couto appelle la polystéatose viscérale, peut revêtir une forme aiguë dans la fièvre jaune et dans l'intoxication par le phosphore. Dans ces cas, l'hypothèse soulevée par quelques auteurs de fixation anormalement abondante de graisse par les cellules, est peu probable. La question est beaucoup plus discutable dans les polystéatoses chroniques. Dans ces cas, étiqueté dégénérescence graisseuse du foie, le mécanisme semble plus complexe. Il y a probablement d'abord altération de la cellule hépatique déterminant la lipophanérose, puis cette cellule lésée retient anormalement les graisses. Il y a là tous les degrés entre la décomposition graisseuse et la surcharge graisseuse.

Ce même problème, dans le sérum, nous ramène

à la question des sérums lactescents dont nous avons parlé plus haut.

La constance qualitative et quantitative des graisses protoplasmiques, leur état de solubilité particulier, apparaissent donc comme étant fonction de la valeur fonctionnelle d'une cellule. Il est de toute nécessité d'en tenir compte en pathologie.

VII. — *Dégradation et élimination des graisses.*

Les graisses jouent dans l'organisme essentiellement le rôle de carburant. Assurément moins économiques que les carburants industriels, mais les plus économiques de tous les corps oxydables dont l'organisme dispose ; les corps gras représentent, avec un poids relativement faible, le maximum d'énergie potentielle. C'est donc leur dégradation par oxydation qui représente la véritable fonction des graisses. Cette dégradation a été beaucoup étudiée. Actuellement, nous sommes en présence de deux théories principales : l'une de la B-oxydation ; l'autre de l'oxydation de la liaison éthylénique.

La théorie de Knoop admet que les acides gras subissent une destruction fragmentaire et progressive par l'extrémité de la chaîne qui porte le carboxyle. On sait que toutes nos connaissances sur la genèse de l'acidose diabétique reposent sur cette théorie. Néanmoins, il n'est pas certain que l'oxydation des acides gras se fasse toujours par ce mécanisme.

Les acides non saturés, pourvus de liaisons éthyléniques, s'oxydent beaucoup plus facilement que les acides saturés. Témoin en est le rapport du rancissement plus rapide des corps gras naturels à indice d'iode élevé. Plusieurs arguments militent en faveur

d'une prédominance des oxydations à partir de la liaison éthylénique :

1° Des arguments physiologiques, dans les expériences déjà citées de Terroine et de ses collaborateurs, concernant l'augmentation des échanges par alimentation avec des acides non saturés. Le fait que dans la graisse protoplasmique — où se fait l'oxydation — les acides sont fortement non-saturés ;

2° Des arguments chimiques : l'oxydation brutale d'un acide gras non saturé provoque la rupture de la molécule au niveau de la liaison éthylénique donnant naissance à des acides à poids moléculaire moins élevé. L'oxydation ménagée oxyde l'acide non saturé en donnant naissance à des acides alcools, dont la présence dans l'organisme a été prouvée.

L'explication de la dégradation des graisses dans l'organisme a certes une importance pathologique considérable. La B-oxydation donne une explication satisfaisante du trouble du métabolisme des corps gras dans le diabète, mais elle n'explique pas tous les cas d'obésité. Si nous admettons qu'il y a des obésités qui se caractérisent par l'impossibilité de l'organisme à former des acides gras non saturés facilement oxydables, nous comprenons l'intérêt qui s'attache au deuxième mode de dégradation que nous avons décrit.

On connaît l'image classique de Loew sur la lécitine, que cet auteur appelle la « machine à brûler des acides gras ». Leathes admet que la désaturation,

nécessaire, d'après lui, pour la combustion, se produit au moment où les acides gras entrent en combinaison avec l'acide glycérophosphorique et la choline pour former la lécithine. Ne pourrait-on pas rechercher chez les obèses des troubles de formation de cette machine à brûler et par conséquent à éliminer le corps que ces sujets retiennent en abondance ? Nous pensons que le trouble essentiel de l'obésité est l'impossibilité de transformer les réserves grasses en corps gras effectifs, immédiatement utilisables, c'est-à-dire en graisses protoplasmiques. Nous savons maintenant que cette transformation consiste essentiellement en une fixation de l'acide gras sous forme de lécithine ou d'éthers de la cholestérine dans le protoplasma fonctionnel.

L'élimination idéale des graisses doit donc se faire sous forme de CO^2 par les voies respiratoires. En effet, sans doute, la plupart des acides gras suivent cette voie, tout au moins à l'état normal. A l'état pathologique, il y a très certainement élimination par l'intestin. (Cette élimination intestinale peut être en réalité due à un défaut de digestion des graisses). Dans certains cas, on a signalé la lipurie, d'ailleurs tout à fait exceptionnelle.

En dehors de l'oxydation, y a-t-il une autre destinée que les acides gras peuvent suivre dans l'organisme ? Deux points ont été particulièrement étudiés à ce point de vue-là : la transformation des acides gras en cholestérine et la production d'hydrates de carbone à leurs dépens.

Si l'organisme humain est capable de faire la synthèse de la cholestérine, tout porte à croire que cette synthèse s'opère aux dépens des acides à poids moléculaire élevé, pour la plupart non-saturés. M. André indique comme termes intermédiaires, d'ailleurs tout à fait hypothétiques, l'acide phréno-sique ($C^{25}H^{50}O^3$) à chaîne arborescente et un carbure éthylénique, le squalène, dont nous avons dit un mot au début de notre travail. Malgré toutes les hypothèses, il nous semble aujourd'hui difficile d'admettre que le noyau cyclique et complexe de la cholestérine puisse dériver des acides gras à constitution relativement simple. Il semble plus probable actuellement que la synthèse de ce corps nécessite l'apport exogène d'un noyau complexe, apparenté au cholestane.

Un travail récent de M. Maignon conclut, au sujet de la transformation des graisses en hydrates de carbone, qu'elle « semble bien exister chez les végétaux, les Poikilothermes et les Homéothermes hibernants en état de torpeur... Par contre, chez les Homéothermes non hibernants, la transformation des graisses ou plus exactement des acides gras en glycogène ne paraît pas devoir se produire à l'état physiologique ». L'auteur, partant de ces données, préconise l'alimentation grasse des diabétiques qui donnerait, d'après les essais cliniques, de très bons résultats.

—o—

Nous venons d'envisager en détail chacune des

phases du métabolisme des graisses. Il est évident que nous n'avons pu qu'ébaucher certaines questions litigieuses, peut-être en les schématisant un peu. Mais notre but est surtout de faire une synthèse, et nous n'avons mentionné que les détails qui nous ont semblé importants pour cette synthèse et pour les applications que nous croyons pouvoir préconiser.

VIII. — *Cycles des graisses. Régulation, troubles.*

Dans ce chapitre, nous tenterons de schématiser tout le métabolisme des matières grasses, sa régulation endocrino-nerveuse, afin de pouvoir montrer les divers troubles qui peuvent y survenir dans les conditions pathologiques.

Dans le schéma suivant, on voit les diverses phases par lesquelles passent les matières grasses depuis leur absorption jusqu'à leur élimination, et les différents processus qui président à ses transformations :

- 1) Graisse alimentaire :
digestion = saponification et émulsion ;
- 2) Graisse absorbée, partie non constitutive de la graisse circulante ; assimilation au niveau du système réticulo-endothélial avec désaturation ;
- 3) Graisse de réserve :
union des acides gras avec le noyau phosphoré et avec le cholestérol ;
- 4) Graisse protoplasmique :
oxydation intracellulaire par B-oxydation ou par celle de la liaison éthylénique, finalement élimination sous forme de CO^2 .

Voici donc, très schématiquement, les diverses phases successives de l'utilisation des matières grasses proprement dites, c'est-à-dire des éthers gras de la glycérine :

Il est évident que ce cycle est sous la dépendance des conditions de l'organisme ; l'emmagasinement, la distribution et l'utilisation sont contrôlés par un double système régulateur, nerveux et humoral. Cette régulation est encore très mal connue et on est réduit à ce sujet à des hypothèses.

Au point de vue nerveux, Usueli a signalé récemment une augmentation très marquée de la lipémie à la suite des résections basses des deux pneumogastriques. Cette augmentation s'expliquerait aisément par l'impossibilité de fixation des graisses par le foie et la rate qui sont, comme on sait, en partie, sous la dépendance du vague. Le centre de la régulation du métabolisme des graisses est localisé hypothétiquement dans les noyaux infundibulo-tubériens à cause des troubles que l'on observe à la suite des lésions de cette région.

Au point de vue humoral, nos connaissances sont un peu plus avancées. Il y a lieu de distinguer trois séries d'actions qui peuvent, bien entendu, s'intriquer, mais qui, dans les conditions pathologiques, montrent une certaine autonomie :

I) Action sur la lipopexie et sur la lipodiérèse. Dans ces fonctions, ce sont incontestablement le foie, le poumon, la rate et le tissu sous-cutané qui interviennent d'une façon prépondérante. Aussi certains

auteurs (H. Bith) attribuent-ils un rôle très important au foie dans la pathogénie des obésités. Cette action, comme nous avons insisté sur ce point plus haut, peut être un simple défaut de fixation des graisses au niveau des organes, ou bien au contraire une accumulation exagérée, donnant au niveau de la peau et au niveau des organes les diverses formes de surcharge ou de dégénérescence graisseuse.

II) Action sur l'utilisation immédiate des graisses. Cette utilisation immédiate, se faisant dans la graisse protoplasmique, comprend deux phases : la transformation de la graisse de réserve en graisse protoplasmique et la combustion intracellulaire de cette dernière. Sur la première phase, c'est avant tout l'état antérieur de la graisse de réserve qui agit, surtout sa richesse en liaisons éthyléniques. Sur la deuxième phase, l'action la plus importante est celle du métabolisme général. Donc, toutes les glandes endocrines qui agissent sur le métabolisme de base : thyroïdes, glandes génitales, auront une influence prépondérante sur l'intensité de la combustion des graisses. Le pancréas semble agir plus directement sur la combustion des graisses, comme sur celle des hydrates de carbone, sans passer par l'action du métabolisme de base.

III) La distribution périphérique de la graisse de réserve est régie par deux glandes principales : les glandes génitales et l'hypophyse. Mais ici, comme, d'ailleurs, partout dans le cycle des graisses, l'action

nerveuse est inséparable de l'action humorale, et il est extrêmement difficile de faire la part de chacune d'elles.

Les troubles peuvent se porter sur chacune des phases du cycle des graisses. En reprenant notre schéma du début, nous pouvons y placer les diverses modifications pathologiques :

1) Digestion. On connaît les différents troubles dus à une insuffisance pancréatique ou à un ictère. Nous n'y insisterons pas ;

2) Assimilation. Nous avons vu que le rôle du foie dans la pathogénie des obésités a été mis en relief par plusieurs auteurs. La rate n'a pas été étudiée à ce point de vue-là. Quant aux poumons, certains auteurs (Roger et Binet) ont noté la fréquence de l'obésité chez les sujets atteints de lésions destructives de l'alvéole pulmonaire, comme par exemple l'emphysème. Le tissu cellulaire sous-cutané interviendrait d'une façon prépondérante, pour Perrin et Mathieu, dans la pathogénie de l'obésité, par une sorte d'hyperfonctionnement qui est l'exagération de l'action lipopexique normale de ce tissu. Sur la nature de ces troubles, nous avons émis plus haut une hypothèse. Ils consisteraient surtout dans un défaut de désaturation des graisses ;

3) Assimilation terminale des graisses en graisses protoplasmiques. Les troubles, ici, peuvent être dus à une trop grande saturation empêchant l'union avec les noyaux lipoidiques. D'un autre côté, la

carence en cholestérine ou en noyaux phosphorés pourrait également empêcher la formation de la graisse protoplasmique. Il ne semble pas jusqu'ici que les troubles portant sur cette phase de l'utilisation des graisses aient été mis en évidence dans l'obésité ;

4) Combustion des graisses. Nous ne reviendrons pas à ce sujet sur la pathogénie de l'acidose diabétique. Nous insisterons surtout sur le défaut de combustion dans l'obésité, qui n'aboutit pas à la formation de produits intermédiaires toxiques, mais qui détermine, par suite de l'insuffisance des combustions, une accumulation des graisses de réserve.

Nous avons voulu montrer tout le long de ce chapitre qu'il y a, dans le déterminisme des obésités, un facteur dont on n'a pas jusqu'ici tenu compte : c'est l'état de saturation des acides gras. C'est cependant ce facteur qui intervient d'une façon extrêmement importante dans leur utilisation. La même notion peut être appliquée sur certains états de maigreur qui pourraient bien être dus à la prédominance des acides non saturés.

IX. — *Rôle des graisses dans l'organisme*

et leurs applications thérapeutiques.

Nous serons brefs sur ce point, car nous avons montré en cours de route quelles étaient les raisons d'être des graisses dans l'économie animale. C'est avant tout un combustible, une substance énergétique qui dégage le maximum de calories sous le poids le plus faible. C'est le rôle qui incombe avant tout à la graisse protoplasmique. Les graisses de réserve, tout en étant, en quelque sorte, les annexes de cette fonction, jouent un rôle important de protection contre le froid, ayant ainsi une grosse influence sur la thermogénèse chez les Homéothermes. Il y a encore de multiples fonctions qui ont été attribuées aux corps gras dans l'organisme, mais ces fonctions (régulation de l'hydratation, antihémolytique, antitoxique, etc.) semblent plutôt être dues aux noyaux associés, comme la cholestérine et les noyaux phosphorés.

Les applications thérapeutiques des graisses sont minimes, si on ne considère que celles des corps gras proprement dits. Nous ne voulons insister là que sur un point, la diététique de ces obésités, que nous croyons être dues à un défaut de désaturation des acides gras au niveau des appareils d'assimilation. Nous pensons que, dans ces cas, il serait logique de

nourrir les malades, à l'exclusion des graisses solides, riches en acides saturés, et des hydrates de carbone qui se transforment dans l'organisme en acides gras saturés, par des huiles ayant un indice d'iode très élevé, comme l'huile d'olive, l'huile des animaux marins et encore de nombreuses huiles végétales. Nous nous rendons compte des difficultés pratiques que ces régimes rencontreraient à cause de l'oxydabilité facile de ces huiles, aussi nous n'entrons pas dans les détails de sa réalisation pratique.

Nous nous sommes simplement permis d'insister sur ce point particulier du cycle des graisses dans l'organisme animal, c'est à savoir le rôle primordial qu'y joue, croyons-nous, la fonction éthylénique des acides gras.

Conclusions.

1° Les acides gras entrant dans la constitution des corps gras organiques sont, les uns saturés (acides stéarique et palmitique), les autres non saturés (acide oléique et les acides gras polyéthyléniques du foie). Cette distinction nous paraît fondamentale à cause des actions physiologiques que l'on attribue actuellement à la fonction éthylénique ;

2° Les acides non saturés semblent être d'une utilisation plus avantageuse que les acides saturés. Le rendement énergétique des acides gras est proportionnel au nombre de liaisons éthyléniques qu'ils contiennent ;

3° Il semble actuellement que, contrairement aux notions couramment admises, l'organisme n'est pas entièrement passif vis-à-vis des corps gras que lui fournit l'alimentation. Il y aurait un premier remaniement au niveau des organes chargés des fonctions de lipopexie et de lipodiérèse (foie, poumon, rate, tissu cellulo-adipeux), consistant en une désaturation des acides gras. Un deuxième remaniement a lieu au moment où les graisses de réserve sont promues à l'état de graisses de constitution. Ce second remaniement consiste en l'union des restes d'acides gras, peu saturés, au cholestérol et aux noyaux phosphorés. La

combustion finale des graisses ne peut se faire qu'à ce moment-là ;

4° On comprend qu'à l'état pathologique ces remaniements, que nous avons dit consister essentiellement en une désaturation, ne puissent pas se faire normalement. Il nous semble que certaines obésités pourraient aisément s'expliquer par l'état de trop grande saturation des acides gras de réserve. Cette trop grande saturation, due à des déficiences du système lipopexique et lipodiérétique, a pour conséquence la stabilité des corps gras, la difficulté de leur combustion et de leur combinaison aux noyaux lipodiques. Ces conditions suffisent pour déterminer le syndrome connu sous le nom d'obésité ;

5° L'obésité reconnaissant la cause que nous avons indiquée ci-dessus pourrait peut-être être traitée par un régime composé d'huiles à indice d'iode élevé, à l'exclusion des graisses solides et des hydrates de carbone qui donnent naissance à des acides saturés.

Vu, le Doyen :

Vu, le président :

BALTHAZARD.

LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs. Paris, 1926.
- E. ANDRÉ. — Les acides gras non saturés mono-étyléniques. Rôle physiologique de la fonction éthylène. (*Bull. Soc. Ch. biol.* 1924, p. 9674.)
- BELIN. — Généralité de la distinction entre deux catégories de matières grasses: élément constant et élément variable. (*Bull. Ch. biol.* 1926, p. 1081.)
- Influence de l'alimentation sur la constitution des graisses de réserve (élément variable). (*Bull. Ch. biol.* 1924, p. 1120.)
- BINET ET VERNE. — Recherches histophysiologiques sur le sort de l'huile injectée dans le tissu sous-cutané. (*Ann. d'Anat. Pathol.* 1927, t. IV.)
- BITH. — Le foie des obèses. (*La Prat. Méd. Française.* 1929, avril (A).)
- BROCC-ROUSSEAU. — Sérums lactescents ou opalescents. (*Revue de Path. comp.* 1930, pp. 751, 831.)
- BUFANO. — Archivio di patologia clinica 1922, n° 6.
- COUTO. — La polystéatode viscérale chronique. (*Ann. Médecine*, nov. 1927.)
- M. LABBÉ. — La maigreur et l'obésité. (*Monde Méd.* 1924, 1-15 octobre.)
- Pathogénie de l'obésité. (*Prat. Méd. Fr.* 1929, A.)
- LEATHES. — The fats. Londres, 1925.
- LOCATELLI. — Sud metabolismo dei grassi. (*Boll. della Soc. di Biol. Speri.* vol. I, fasc. I-II, 1926.)
- MACHEBOEUF. — Recherches sur les phosphoaminolipides et les stérides du sérum et du plasma sanguins. (*Bull. Ch. biol.* 1929, p. 268.)
- A. MEYER ET SCHAEFFER. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoides. (*J. Physio. Path. gén.*, 1914, XV, 510.)

- MINOVICI. — Contribution à l'étude du cholestérol au point de vue chimique et physiologique. (*Bull. Ch. Soc. Biol.* 1927, p. 1131.)
- MUNK. → Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Thierkörper. (*Virch. Arch.*, 1884, XCV, 407.)
- PERRIN ET MATHIEU. — Le tissu cellulo-adipeux et le métabolisme des graisses. (*Presse Méd.*, 30 nov. 1929.)
- G.-H. ROGER. — Questions actuelles de biologie médicale, Paris, 1924.
- ROGER ET BINET. — Le pouvoir lipolytique du sang et des tissus. C. (*R. Soc. Biol.*, 14 janvier 1922.)
- ROGER, BINET ET VERNE. — La lipodiérèse pulmonaire. (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.* 1923, t. XXI.)
- ROSENFELD. — Fettbildung. (*Erg. der Physiol.*, 1901, I, 651.)
- SAINTON. — Les obésités glandulaires. (*Sem. Hôp. Paris.* 1929, p. 195.)
- TERROINE. — Contribution à la connaissance de la physiologie des substances grasses et lipoidiques. (*Ann. Soc. nat., Zool.*, 1919, IV.)
- TERROINE ET BELIN. — L'élément constant des lipoides : ses caractères. (*Bull. Soc. Ch. biol.* 1927, p. 12.)
- TERROINE, BONNET ET VÉCHOT. — Sur la signification physiologique des liaisons éthyléniques des acides gras. (*Bull. Soc. Chim. biol.* 1927, p. 605.)
- USUELLI. — (*Revista Sud-Americana*, 1929, n° 8.)

